·数据分析·

RNA 测序技术应用于肝癌的文献计量学分析

戈琼[1,2]，胡佳康[1,2]，俞玉琪[1,2]，赖文文[1,2]，罗时文[3]，卢曲琴[1,2*]

1.330006 江西省南昌市，南昌大学公共卫生学院
2.330006 江西省南昌市，江西省预防医学重点实验室
3.330006 江西省南昌市，南昌大学第一附属医院
*通讯作者：卢曲琴，教授，博士生导师；E-mail：quqinlu@ncu.edu.cn

【摘要】 **背景** 近年来，转录组测序技术在肝癌领域的大量应用为肝癌的基因组和生物学研究提供了帮助，对近二十年 RNA-seq 应用于肝癌研究的文献进行总结分析，有助于让研究者全面了解该领域的研究热点与最新进展，为后续研究提供参考。**目的** 通过文献计量学分析对 RNA-seq 在肝癌治疗、诊断、发生机制等各方面研究的应用情况进行整体评价，以揭示全球 RNA-seq 应用于肝癌领域研究热点的分布情况，进而推测未来该领域的发展趋势。**方法** 检索 2001-01-01 至 2022-12-31 期间 Web of Science 数据库收录的 RNA-seq 应用于肝癌研究领域的英文文献，运用 Microsoft Excel 2016 软件对文献进行发文量分析，运用 CiteSpace 软件进行作者、国家、机构、关键词的可视化分析，使用发文量、中心性、聚类模块值和平均轮廓值等指标对可视化结果进行评价。**结果** 在数据库中共检索到 RNA-seq 应用于肝癌研究领域的文献 1397 篇，分析结果显示，该领域的核心作者群已经形成；中国发文量最多，但研究深度略有欠缺，美国发文量仅次于中国，但中心性最高，为 0.44；高发文量的机构大多分布在中国，影响力较大的机构大多分布在美国；关键词分析显示领域的研究热点为肝癌发生发展相关的分子机制、基因表达及其分子标志物。**结论** 肝癌发生发展的分子机制、疾病的的生物标志物和治疗靶点是该领域目前的研究热点，临床精准医疗可能成为未来的重点研究方向。

【关键词】 肝癌；RNA-seq；研究热点；研究趋势；CiteSpace；文献计量分析；可视化
【中图分类号】 R735.7 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0466

Bibliometric Analysis of RNA-seq technology in liver cancer research

GE Qiong[1,2]，*HU Jiakang*[1,2]，*YU Yuqi*[1,2]，*LAI Wenwen*[1,2]，*LUO Shiwen*[3]，*LU Quqin*[1,2*]
1.School of PublicHealth of Nanchang University，Nanchang 330006，China
2.Jiangxi Province Key Laboratory of Preventive Medicine，Nanchang 330006，China
3.The First Affiliated Hospital of Nanchang University，Nanchang 330006，China

【Abstract】 **Background** In recent years，the extensive application of transcriptome sequencing technology in the field of liver cancer has provided assistance in genomic and biological studies of liver cancer. Summarizing and analyzing the literature on RNA-seq applied to liver cancer research in the last two decades can help to provide researchers with a comprehensive understanding of the research hotspots and latest progress in this field，and provide reference for subsequent research. **Objective** To evaluate the application of RNA-seq in various aspects of liver cancer research，such as treatment，diagnosis，and pathogenesis as a whole by bibliometric analysis，so as to reveal the global distribution of research hotspots in the field of RNA-seq applied to liver cancer，and predict the development trend of this field in the future. **Methods** Web of Science database was searched for English literature related to the application of RNA-seq to liver cancer research from 2001-01-01 to 2022-12-31，and the number of publications was analyzed using Microsoft Excel 2016 software. CiteSpace 6.1.R6 software was used for visualization of authors，countries，institutions，and keywords using CiteSpace software. **Results** A total of 1397 documents on the application of RNA-seq to liver cancer research were retrieved in the database，and the analysis results showed

基金项目：国家自然科学基金（31860311，32260143）；江西省重点研发计划（20202BBG72003）
引用本文：戈琼，胡佳康，胡佳康，等．RNA 测序技术应用于肝癌的文献计量学分析［J］．中国全科医学，2023. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0466.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
GE Q，HU J K，HU J Y，et al. Hotspots and trends analysis of RNA-seq application in liver cancer research based on CiteSpace［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

that the core group of authors in this field had been formed; China has the largest number of publications, but the research depth is slightly lacking, the United States has the second largest number of publications after China, but with the highest centrality (0.44); most of the institutions with a high publication volume are located in China, and most of the institutions with greater influence are located in the United States; the keyword analysis showed that the research hotspots in the field include the molecular mechanism, gene expression and molecular markers related to the occurrence and development of liver cancer. **Conclusion** The molecular mechanism of liver cancer development, biomarkers and therapeutic targets of the disease are the current research hotspots in this field, and clinical precision medicine may be a key research direction in the future.

【Key words】 Cancer of the Liver; RNA-seq; Research hotspots; Research trends; CiteSpace; Bibliometric analysis; Visualization

原发性肝癌是全球常见的恶性肿瘤之一。据统计，2020 年原发性肝癌的全球新发病例共 905677 例，占所有新发癌症病例的 4.7%，位居新发癌症病例的第六位；死亡患者共 830180 例，占所有癌症死亡病例的 8.3%，位居癌症死亡病例第三位[1]。近几十年来，研究者在肝癌的诊断、治疗及预后等方面取得重大进展，尤其是随着 RNA-seq 等基因测序技术被应用于生物医学领域，肝癌的发病机制以及诊断、预后相关的生物标志物被不断发现，在一定程度上改善了肝癌患者的结局。

转录组测序技术（RNA sequencing，RNA-seq）是一种比较成熟的转录组学研究方法，主要利用高通量测序方法获得细胞组织的转录组信息，可以用于研究不同的 RNA 群体，例如信使 RNA、非编码 RNA 等，有助于发现新的转录本、识别可变剪接基因和检测等位基因特异性表达[2]。近年来，转录组学已被应用于识别疾病的生物标志物以及研究各种刺激和应激导致的生物学反应等领域，并在基因组和分子生物学研究中发挥着关键作用[3]。

随着转录组测序技术的广泛运用，出现大量肝癌 RNA-seq 研究的相关高质量文献，文献中所包含的信息，可以较为全面地反映这一领域研究的发展进程和热点动向。通过对既往研究成果的总结，可以对未来研究以及学科建设等方面起到积极的推动作用。本研究运用 CiteSpace6.1.R6 软件[4]，对 WOS 数据库近二十年来肝癌 RNA-seq 研究相关的文献进行全面的文献计量学分析，旨在了解该领域当前的研究热点和未来的发展趋势，为后续进一步研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索策略

本文的统计分析数据来源于 Web of Science 核心合集，引文索引选择“Science Citation Index Expanded（SCI-EXPANDED）”，为保证检索文献的全面性，使用普通检索。以检索式（TS=“livercancer” OR “hepatocellularcarcinoma” OR “hepaticcarcinoma” OR “hepatoma” OR “hepatocarcinoma” OR “HCC” OR “hepaticcancer” OR “livercarcinoma”）AND（TS=“RNAsequencing” OR “RNA-seq” OR “RNAsequence”）进行检索，语言类型为“English”，文献类型限定为“Article”，时间跨度为 2001 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日。同时，为保证来源数据的质量和代表性，由两名课题组成员分别根据文献内容对其进行筛选，排除与主题“肝癌”和“RNA-seq”不相关的文献，核查对比并去重后最终保留文献 1397 篇。以“纯文本文件”格式导出，记录内容选择“全记录与引用的参考文献”，最终导出的数据包括每篇文献的标题、关键词、作者、机构、地址、摘要、发文时间等内容。

1.2 研究方法

1.2.1 可视化分析法 运用 CiteSpace 6.1.R6 软件，以获取的 RNA-seq 应用于肝癌研究的相关文献作为数据资料，将文献信息进行转换，统计每年的文献数量，使用 Excel 软件绘制年发文量和年累计发文量趋势图，分析 2001 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日的发文量趋势，并对该研究领域的作者、国家和机构的合作情况进行网络可视化分析，对该研究领域的文献关键词进行共现分析、聚类分析和时间线图分析。

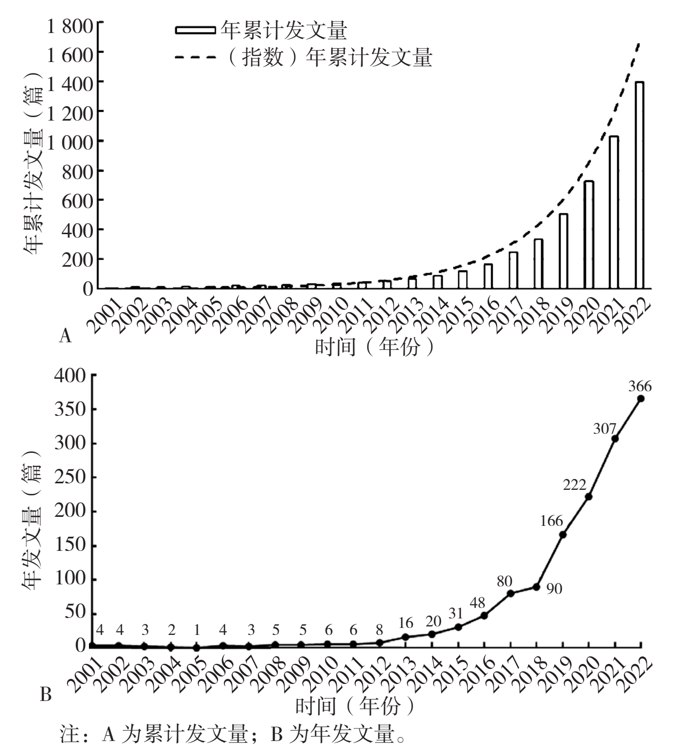
1.2.2 参数设置 将时间跨度设置为 2001 年 1 月至 2022 年 12 月，时间切片设置为 2 年，节点阈值参数 g-index 根据节点情况设置在 5~25 之间，TopN % 均选择 10。

1.2.3 数据分析及判断标准 使用发文量、中介中心性、聚类模块值和平均轮廓值等指标对可视化结果进行评价。中介中心性是测度节点在网络中重要性的指标，值越高，说明节点越重要[5]，若中心性超过 0.1 则说明该节点为中心节点，在研究中较为重要且具有较大的影响力。聚类模块值 Q（Modularity）和平均轮廓值 S（Silhouette）则是聚类图谱绘制效果的评判依据，Q 值用于衡量聚类效果，该值越大，表示聚类划分效果越好；S 值用于衡量整个聚类成员的同质性，该数值越大，则代表各聚类成员的相似性越高。一般认为 Q>0.3，S>0.7 时聚类分布良好。

2 结果

2.1 RNA-seq 应用于肝癌研究的发文量趋势分析

发文量是最基本的文献计量指标，包括年发文量与累计发文量[6]。2001-2022 年共检索到 RNA-seq 应用于肝癌研究领域的文献共 1397 篇，对年发文量进行统计发现，2001-2016 年，发文量从 4 篇增至 48 篇，为平稳增长期；2017-2022 年，发文量从 80 篇激增至 366 篇，为快速增长期。对年累计发文量进行指数拟合，发现拟合优度 R^2=0.977，说明 2001 年至 2022 年该领域的累计发文量呈指数增长（图 1）。



注：A 为累计发文量；B 为年发文量。

图 1 2001-2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究的年发文趋势

Figure 1 Analysis of annual publications related to the application of RNA-seq in liver cancer research from 2001 to 2022

2.2 RNA-seq 应用于肝癌研究的发文作者分析

作者合作网络图谱能够体现 RNA-seq 应用于肝癌这一研究领域研究者之间的合作关系。在 CiteSpace 选取发文量排名前 10% 的作者，绘制作者合作共现网络图谱（图 2）。网络的节点数为 377，连线数为 774，密度为 0.0 109。节点表示作者，节点越大，表示作者发文次数越多；连线表示作者间的合作关系，连线越粗，表示作者间合作越紧密。总体来看，研究者之间较为分散，并没有形成明显的合作网络。

此外，根据作者发文量还能确定这一领域的核心研究群体。普莱斯定律中核心作者的计算公式为：

$$M \approx 0.749\sqrt{N_{max}}$$

其中，M 指论文数量，N_{max} 指对应年限中论文发表数量最多作者的论文数量。当某作者发表论文数量大于 M 时，该作者为该领域的核心作者；而当核心作者发表论文总量达到该领域全部论文的 50%，说明核心作者群已经形成。

在本研究所选取的文献中，发文量最多的作者是 CHEN Gang（20 篇），即 N_{max}=20，根据公式计算得出 M=3.35，因此，发文量 >3.35（取整为 3）的作者为该领域的核心作者。经分析可知，核心作者共有 180 人，发表论文总量为 834 篇，达该领域发文量的 69.6%，因此可知，该领域的核心作者群已经形成。

领域内发文量排名第一的核心作者 CHEN Gang（20 篇）所在团队[7]主要是利用肝癌患者的测序数据，探讨肝癌的发病机制，包括在 microRNA、lncRNA 以及某些蛋白质等分子层面上的调控机制，并研究了这些标志物在肝癌诊断和预后等方面的临床意义。而发文量排名第二的学者 ZHOU Jian 和 FAN Jia（17 篇）所在团队[8]则主要是通过单细胞测序数据，研究肝细胞癌转移、复发、生长侵袭等方面的信号通路，为肝癌的临床治疗提供思路。

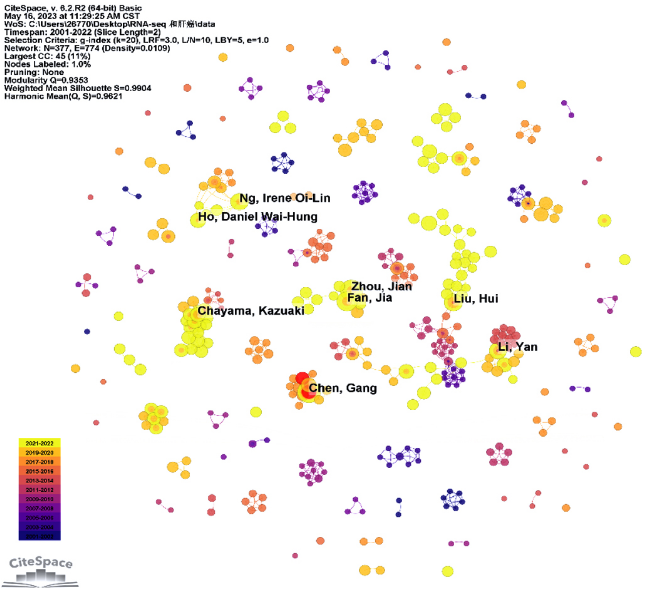


图 2 2001-2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究的作者合作网络图谱

Figure 2 Author collaborative network map of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

2.3 RNA-seq 应用于肝癌研究的发文国家分析

使用 CiteSpace 绘制国家（地区）合作网络图谱（图 3），网络的节点数为 55，连线数为 242，密度为 0.163。节点表示国家（地区），连线表示国家（地区）间的合作关系。可以看出节点的共现密度较大，国家间形成了复杂的关系网络，表明国家间存在相互合作研究关系。本文从发文量和中介中心性两个方面对结果进行分析。首先从发文数量上来看，中国发文量最多，高达 990 篇，

位居第二的是美国，为 261 篇，接下来依次是日本、韩国和德国，发文量均在 50 以上。其次从中介中心性上来看，在图 3 中紫色外圈的节点均为中心性大于 0.1，包括美国（0.44），德国（0.3），英格兰（0.23），巴西（0.14）和意大利（0.13）。

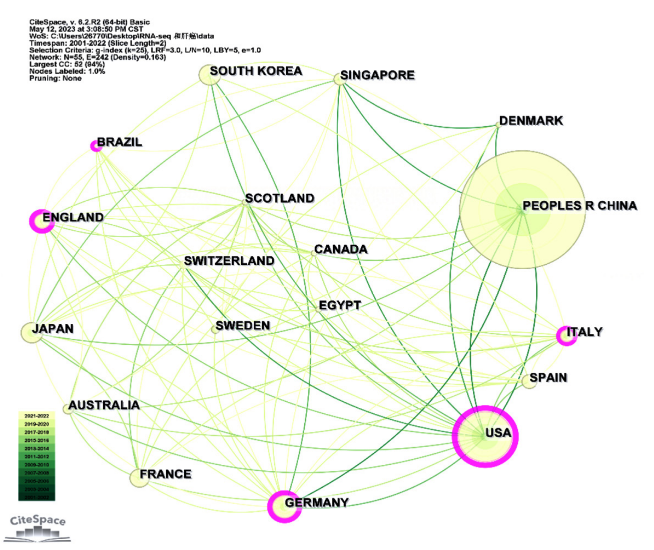


图 3　2001—2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究的国家（地区）合作网络图谱

Figure 3　National （regional） cooperative network map of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

表 1　2001—2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究发文量前 10 位的国家

Table 1　The top 10 prolific countries of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

序号	研究国家	发文量（篇）	所占比例（%）	中介中心性	首次发文时间（年）
1	中国	990	54.94	0.10	2001
2	美国	261	14.48	0.44	2001
3	日本	67	3.72	0.06	2002
4	韩国	62	3.44	0.02	2004
5	德国	55	3.05	0.30	2001
6	法国	41	2.28	0.04	2016
7	新加坡	28	1.55	0.10	2012
8	英国	26	1.44	0.23	2003
9	西班牙	26	1.44	0.09	2015
10	意大利	25	1.39	0.13	2013

2.4　RNA-seq 应用于肝癌研究的发文机构分析

通过对不同机构的发表文献情况进行分析，可以了解 RNA 测序技术应用于肝癌领域中研究力量的分布情况。使用 CiteSpace 绘制机构合作网络图谱（图 4），网络中节点数为 315，连线数为 1263，密度为 0.0255。可知发文量排名前 5 位的分别是复旦大学（80 篇）、中山大学（78 篇）、海军军医大学（64 篇）和广西医科大学（64 篇），均为中国的机构。中心性大于 0.1 的机构包括美国哈佛大学（0.15），中国人民解放军海军军医大学（0.14），美国西奈山伊坎医学院（0.14）。机构的地理位置分布与国家的发文情况相对应，发文量多的机构均分布在中国，影响力较大的机构大多分布在美国。

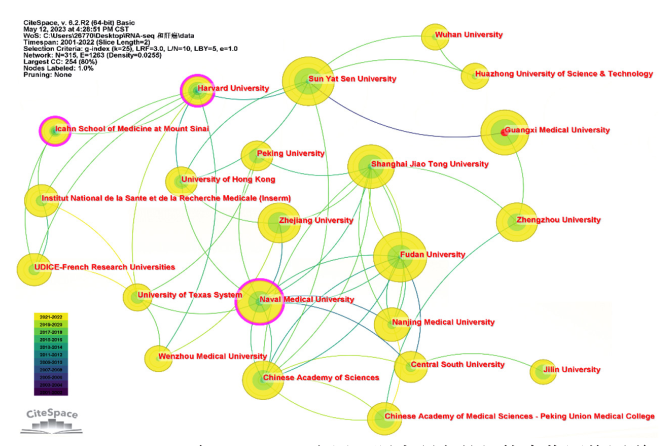


图 4　2001—2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究的机构合作网络图谱

Figure 4　Institution cooperative network map of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

表 2　2001—2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究发文量前 10 位的机构

Table 2　The top 10 prolific institutions of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

序号	研究机构	发文量（篇）	中介中心性	首次发文时间（年）
1	复旦大学	80	0.02	2009
2	中山大学	78	0.08	2006
3	海军军医大学	64	0.14	2001
4	上海交通大学	64	0.05	2001
5	广西医科大学	64	0.01	2006
6	浙江大学	57	0.04	2011
7	中国科学院	55	0.05	2009
8	郑州大学	48	0.02	2016
9	南京医科大学	43	0.04	2010
10	香港大学	41	0.06	2006

2.5　RNA-seq 应用于肝癌研究的关键词共现分析

关键词是文章主题的高度概括，代表着文章的核心内容，其频次、关联度、突现性等可以揭示该领域的研究热点、内在联系及重要程度。使用 CiteSpace 绘制关键词共现网络图谱（图 5），网络中节点数为 454，连线数为 828，密度为 0.0081。可知图中关键词有 454 个，将关键词按照频次排序，前 20 位关键词见表 3。其中，频次 100 以上的关键词为 hepatocellular carcinoma（肝细胞癌）、expression（表达）、cancer（癌症）、cells（细胞）、proliferation（扩散）、liver cancer（肝癌）、metastasis（转移）、identification（识别）、gene expression（基因表达）、growth（增长）、gene（基因）、activation（激活）、progression（进展），由此可以看出，该领域的研究热

点主要包括肝癌发生、扩散、复发、转移等结局相关的分子机制、基因表达及其分子标志物等。

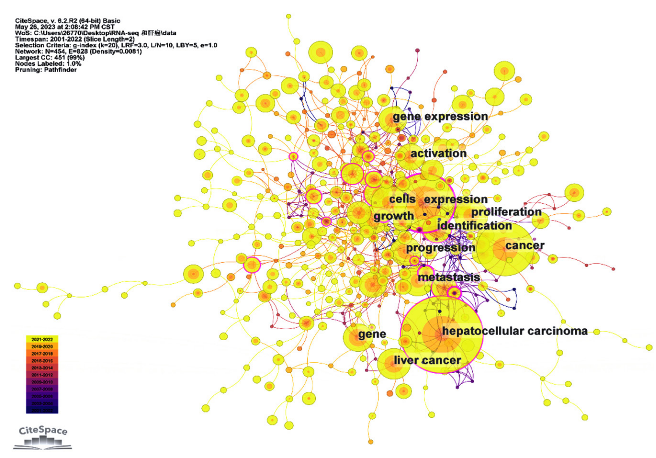


图 5 2001—2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究关键词网络分析图谱
Figure 5 Keyword network analysis map of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

表 3 2001-2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究关键词频次前 20 位
Table 3 The top 20 keywords frequencies of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

序号	关键词	频次	中介中心性	首次发文时间（年）
1	hepatocellular carcinoma	750	0.13	2001
2	expression	431	0.21	2002
3	cancer	404	0.07	2006
4	cells	156	0.08	2009
5	proliferation	138	0.03	2013
6	liver cancer	129	0.02	2011
7	metastasis	127	0.00	2015
8	identification	121	0.15	2003
9	gene expression	117	0.07	2001
10	growth	117	0.05	2011
11	gene	114	0.05	2012
12	activation	110	0.06	2010
13	progression	109	0.01	2015
14	survival	92	0.10	2013
15	apoptosis	89	0.15	2003
16	invasion	81	0.06	2015
17	pathway	75	0.00	2015
18	liver	74	0.06	2006
19	protein	69	0.11	2009
20	landscape	67	0.09	2015

2.6 RNA-seq 应用于肝癌研究的关键词聚类分析

关键词聚类图谱可以表明该领域的不同研究关注点，反映该领域各个研究主题的组成情况。使用 CiteSpace 软件默认的 EM 聚类算法（Expectation Maximization，最大期望算法）对关键词网络进行聚类，使用 LLR 算法提取聚类标签，设置从 Keyword 中提取聚类名称。最终获得的聚类图谱 S=0.8966，Q=0.7688，表明该图谱网络结构合理，能够代表领域的研究热点。关键词聚类知识图谱共有 19 个聚类，见图 6。其主要涉及的研究领域包括：（1）肝癌宏观病因研究，例如丙肝病毒、非酒精性脂肪性肝病；（2）肝癌微观病因研究，例如基因突变、信号通路改变；（3）肝癌的发生机制研究，例如 PI3K/Akt 信号通路在肝癌发生发展方面的作用；（4）肝癌免疫微环境的研究；（5）肝癌诊断和预后的生物标志物以及治疗靶点的研究。

2.7 RNA-seq 应用于肝癌研究的关键词时间线图

时间线图可以展现领域研究发展脉络，有助于研究者了解重要关键词演进的时间路径。使用 CiteSpace 软件在关键词聚类的基础上生成时间线图，得到节点数为 178，连线数为 922 的时间线图（图 7）。线条颜色代表聚类出现的时间，线条上的节点表示该聚类中的关键词，节点出现时间表示该关键词首次出现的时间，节点越大，则出现频次越高。总体来看，各模块关键词首次出现最为密集的时期是 2015-2022 年，这也正是发文量快速增长的时期。

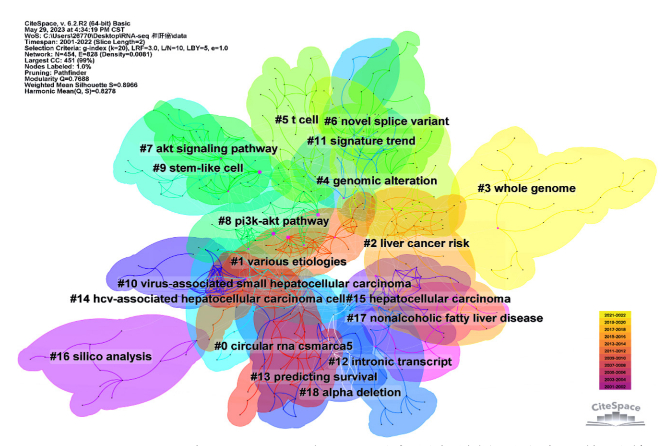


图 6 2001-2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究关键词聚类网络图谱
Figure 6 Keyword clustering network map of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

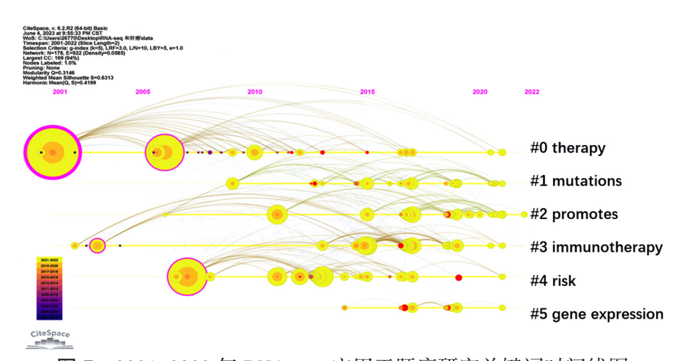


图 7 2001-2022 年 RNA-seq 应用于肝癌研究关键词时间线图
Figure 7 Keyword timeline of RNA-seq applied to liver cancer research from 2001 to 2022

3 讨论

与某一主题相关的文献数量可以反映研究者对该领域的关注度，文献数量越多，表明相关研究越活跃。从本研究发文数量的年度趋势可以看出，2001—2022 年期间对于肝癌 RNA-seq 的研究呈上升趋势，并且年累计发文增长曲线呈“S”形，目前正处于前半程发展阶段，在 2001—2016 年平稳增长，而在 2017 年—2022 年期间快速增长。根据普莱斯逻辑增长曲线规律和托马斯库恩的科学发展模式理论[4]，可知该领域正处于“范式积累”阶段，即从理论研究向应用阶段过渡，可以推测接下来该领域的研究更多会集中于应用部分，即运用 RNA-seq 技术的研究成果对肝癌患者进行临床治疗。

对国家 / 地区、机构、作者分布分析可以促进了解该领域的团队合作以及全球合作情况，协助研究人员和团队找到可利用资源提高全球的合作效率。从发文作者来看，网络图谱共现密度不高，研究者之间较为分散，因此该领域的各研究者应该加强相互合作。从发文国家来看，综合分析发文量和中心性两个指标，可知中国发文量多，占比达 54.94%，但中心性仅有 0.1，这可能是因为中国研究者数量较大，但研究深度不够；美国发文量排名第二，但中心性排名第一，高达 0.44，这说明在 RNA 测序技术应用于肝癌的这一领域，美国科研实力较强。另外，发文数量最多的 10 个国家主要位于欧洲（5 个）、亚洲（4 个）和北美洲（1 个），其中发达国家占比 90%；具有影响力（中心性高于 0.1）的国家主要分布在北美洲（美国）和欧洲（德国、英国、巴西和意大利），这一情况也与机构的分布相适应。可知在东西方均有一定数量的学者对肝癌RNA测序开展研究，但相比之下，西方学者更加注重相互合作，且研究更为深入，可能是因为更好的社会经济发展可以成为确保足够资金、资源和人力投入的前提，以探索全新的科学研究[9]，因此欧美地区生物医学科研的起步较早，科研基础深厚。而中国在癌症生物学研究这一领域起步较晚，故影响力略有欠缺，但随着国力的增强，科研投入增多，发文量也逐渐增多。未来中国应该加强国家、机构、作者之间的交流，提高研究水平，进而增强在本领域的影响力。

通过对关键词的分析并结合具体文献的研读，可以洞察肝癌研究和转录组测序技术两个方面的发展情况。从本研究对关键词的分析可以看出，近年来，在肝癌研究领域，随着 RNA-seq 技术的应用逐渐广泛，肝癌的危险因素、疾病发生及进展的分子机制[10-11]、疾病诊断和预后标志物[12]、治疗靶点[13]等方面的探索都有了质的飞跃。在危险因素方面，研究发现，乙型肝炎是肝癌发生的危险因素之一，其致突变作用，是由于病毒 DNA 整合在人体肝细胞中，形成嵌合融合转录本，进而诱导肝癌的发生[14]。在生物标志物方面，各种基因[15]和 circRNA[16]等生物标志物的发现使 HCC 患者在新药试验和临床实践中得到了更准确的管理，也给肝癌靶向治疗的药物研究提供了方向。肝癌转录组测序分析也可用于精准医疗[17]，大样本基因组数据集与功能组学和其他组学数据集的整合为肝癌的治疗提供了新的视角。另一方面，在肝癌领域方面的应用也促进了转录组测序技术的发展。首先，在技术改进方面，相比于原来的 Bulk 测序，单细胞测序技术的兴起为科研人员的精准研究提供了坚实的基础[18]。其次，在分析方法方面，不断更新的算法让研究结果持续优化[19]。另外，对于转录组测序数据，最初只是用生物信息学方法对数据进行分析，称为“干实验”；后来结合免疫组化实验、QT-PCR 实验等对分析结果进行验证；再到最近使用测序数据来验证实验猜想，再运用验证实验检验数据分析结果[20]，研究思路的变化也使得 RNA-seq 方法的应用发挥了不同价值。可以预测，今后该领域的研究将会侧重于将测序数据和实验结合起来进行研究，在临床上则是通过 RNA-seq 实现肝癌的精准治疗。

随着大数据分析时代的到来，各领域的文献信息激增，通过文献计量分析，研究人员可以直观了解领域内研究的热点趋势，明确研究方向[21]。本研究基于 CiteSpace 文献可视化软件对 WOS 数据库中 2001-2022 年与肝癌 RNA-seq 研究相关文献进行分析，发现国内外该领域的发文量呈指数增长，肝癌发生发展的分子机制、疾病的的生物标志物和治疗靶点是该领域的研究热点，但我国各机构的研究较为分散，研究深度略有欠缺，未来应该加强同世界各国之间的合作，以提高研究深度。本次研究的局限性在于仅纳入 WOS 数据库中的英文文献，并未纳入其他语言和数据库中的优质文献，这会给研究结果造成一定偏差。未来研究中，应该考虑纳入知网、万方、PubMed 等数据库中的相关文献，以便获得更加全面的结果。

作者贡献：戈琼负责研究设计、结果的分析和解释以及文章的撰写和修改；胡佳康和赖文文负责文献数据的收集、筛选和校对；俞玉琪负责统计学处理、图表的绘制；卢曲琴和罗时文为研究提供资金支持，并负责论文的修订和质量控制，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(3):

209–249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] KUKURBA K R，MONTGOMERY S B. RNA sequencing and analysis［J］. Cold Spring Harb Protoc，2015，2015（11）：951–969. DOI：10.1101/pdb.top084970.

[3] LUCCHINETTI E，ZAUGG M. RNA sequencing［J］. Anesthesiology，2020，133（5）：976–978. DOI：10.1097/aln.0000000000003524.

[4] 李杰，陈超美. CiteSpace：科技文本挖掘及可视化［M］. 北京：首都经济贸易大学出版社，2016.

[5] SABE M，PILLINGER T，KAISER S，et al. Half a century of research on antipsychotics and schizophrenia: a scientometric study of hotspots，nodes，bursts，and trends［J］. Neurosci Biobehav Rev，2022，136：104608. DOI：10.1016/j.neubiorev.2022.104608.

[6] 邱均平. 文献计量学［M］. 2版. 北京：科学出版社，2019.

[7] LIU L M，XIONG D D，LIN P，et al. DNA topoisomerase 1 and 2A function as oncogenes in liver cancer and may be direct targets of nitidine chloride［J］. Int J Oncol，2018，53（5）：1897–1912. DOI：10.3892/ijo.2018.4531.

[8] SUN Y F，WU L，ZHONG Y，et al. Single–cell landscape of the ecosystem in early–relapse hepatocellular carcinoma［J］. Cell，2021，184（2）：404–421.e16. DOI：10.1016/j.cell.2020.11.041.

[9] ZHANG B J，FAN T. Knowledge structure and emerging trends in the application of deep learning in genetics research: a bibliometric analysis［2000–2021］［J］. Front Genet，2022，13：951939. DOI：10.3389/fgene.2022.951939.

[10] SHIGETA K，MATSUI A，KIKUCHI H，et al. Regorafenib combined with PD1 blockade increases CD8 T–cell infiltration by inducing CXCL10 expression in hepatocellular carcinoma［J］. J Immunother Cancer，2020，8（2）：e001435. DOI：10.1136/jitc–2020–001435.

[11] ZHANG J Q，HAN C，UNGERLEIDER N，et al. A transforming growth factor–β and H19 signaling axis in tumor–initiating hepatocytes that regulates hepatic carcinogenesis［J］. Hepatology，2019，69（4）：1549–1563. DOI：10.1002/hep.30153.

[12] NAGY Á，LÁNCZKY A，MENYHÁRT O，et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets［J］. Sci Rep，2018，8（1）：9227. DOI：10.1038/s41598–018–27521–y.

[13] THOMPSON S M，SUMAN G，TORBENSON M S，et al. PSMA as a theranostic target in hepatocellular carcinoma: immunohistochemistry and 68 Ga–PSMA–11 PET using cyclotron–produced 68 Ga［J］. Hepatol Commun，2022，6（5）：1172–1185. DOI：10.1002/hep4.1861.

[14] LAU C C，SUN T T，CHING A K，et al. Viral–human chimeric transcript predisposes risk to liver cancer development and progression［J］. Cancer Cell，2014，25（3）：335–349. DOI：10.1016/j.ccr.2014.01.030.

[15] LONG J Y，ZHANG L，WAN X S，et al. A four–gene–based prognostic model predicts overall survival in patients with hepatocellular carcinoma［J］. J Cell Mol Med，2018，22（12）：5928–5938. DOI：10.1111/jcmm.13863.

[16] SHEN H，LIU B Q，XU J J，et al. Circular RNAs: characteristics，biogenesis，mechanisms and functions in liver cancer［J］. J Hematol Oncol，2021，14（1）：134. DOI：10.1186/s13045–021–01145–8.

[17] NAKAGAWA H，FUJITA M，FUJIMOTO A. Genome sequencing analysis of liver cancer for precision medicine［J］. Semin Cancer Biol，2019，55：120–127. DOI：10.1016/j.semcancer.2018.03.004.

[18] CHEN G，NING B T，SHI T L. Single–cell RNA–seq technologies and related computational data analysis［J］. Front Genet，2019，10：317. DOI：10.3389/fgene.2019.00317.

[19] KE X，WU H，CHEN Y X，et al. Individualized pathway activity algorithm identifies oncogenic pathways in pan–cancer analysis［J］. EBioMedicine，2022，79：104014. DOI：10.1016/j.ebiom.2022.104014.

[20] YU A T，BERASAIN C，BHATIA S，et al. PHAROH lncRNA regulates myc translation in hepatocellular carcinoma via sequestering TIAR［J］. Elife，2021，10：e68263. DOI：10.7554/eLife.68263.

[21] CHEN C M，SONG M. Visualizing a field of research: a methodology of systematic scientometric reviews［J］. PLoS One，2019，14（10）：e0223994. DOI：10.1371/journal.pone.0223994.

（收稿日期：2023–08–16；修回日期：2023–09–14）

（本文编辑：曹新阳）